

광역학적 암치료를 위한 635nm 다이오드 레이저 시스템 개발

임현수

충남대학교 의과대학 의공학교실
(2000년 10월 25일 접수, 2003년 7월 15일 채택)

The Development of 635nm Diode Laser System for Photodynamic Therapy of Cancer

H.S. Lim

Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Chungnam National University
(Received October 25, 2000. Accepted July 15, 2003)

요약: 본 논문은 광역학적 암치료를 위한 광원장치의 개발로서 반도체 다이오드 레이저를 이용한 의료용 레이저 시스템의 개발이 목적이다. 광역학적 암 치료에서 이상적인 광원장치는 초점크기를 조절할 수 있으면서 발산하지 않는 균일한 빛과 특정 파장대의 안정성을 갖는 것이다. 본 연구에서는 이러한 점을 고려하여 635nm 파장대의 다이오드 공진기를 이용하였으며, 개발된 레이저 시스템은 제어장치를 사용하여 정교하고 안정적인 출력을 가지도록 하였으며, 시스템은 사용자의 편리성을 고려하여 소형화하였다. 다이오드 레이저시스템의 펄스 형태의 발전모드에서는 초기의 돌입전류에 의해 공진기를 파손시킬 수 있으므로 본 연구에서는 이러한 현상을 회로적으로 보완하여 msec 단위로 on/off 할 경우에도 공진기에 전혀 손상을 입히지 않도록 설계를 하였다. 임상이가 편리하게 방사시간을 설정하고, 연속출력, 펄스, 버스트 펄스, 슈퍼펄스를 방사할 수 있도록 고안하여, 다양한 암조직의 상태에 따라 치료할 수 있도록 구현하였다. 실험결과 레이저의 출력은 입력전류와 시간에 따라 10mW에서 300mW 까지 선형적으로 증가함을 보였다. 개발된 광역학적 레이저 시스템은 고속 제어가 가능하고 정 전류 제어와 효과적인 냉각 제어를 통해 안정적으로 정확하게 출력할 수 있었다.

Abstract: The purpose of this paper is to develop a medical laser system using the semiconductor diode laser in order to photodynamic cancer therapy as a light source. The ideal light source for photodynamic therapy would be a homogeneous nondiverging light with variable spot size and specific wavelength with stability.

After due consideration in this point, in this paper, we used a diode laser resonator of 635nm wavelength. The development laser system have a statistical laser out beam with accuracy control using the constant current control method and clinic-friendly with compact. In order to protect the diode resonator from the over-current, the rush-current and electrical fault, we specially designed. The most importance therapeutic factors are the radiation mode for cancer therapy. So we developed the radiation mode of CW(Continuous Wave), long pulse, short pulse, and burst pulse and can adjust the exposure time from several milli-second to several minute.

The experimental result shows that laser beam power was increased linearly from 10mW to 300mW according to the increasing input current and the increasing exposure time. The developed new compact diode laser system have a stability of output power and specific wavelength with easy control and transportable for many applications of PDT.

Key words: Photodynamic Therapy, Photofrin, Tumour cell, Laser

서 론

암은 현재 인류가 정복하지 못한 질병의 하나로서, 수많은

방법으로 연구와 치료를 지속적으로 수행하고 있으나, 현재 사용하고 있는 이들 치료법은 치료 후의 부작용으로 인하여 환자의 고통이 수반되고, 치료의 효과면에서도 만족할 만한 수준이 아니기 때문에 끊임없이 새로운 방법이 요구되고 있다.

본 연구에서 제시한 광역학적 암치료는 인체 조직에 광감작제(Photosensitizer)를 투입한 후 일정한 시간이 지나면 정상조직에서는 사라지고 악성종양부위에 선택적으로 축적되어 있어, 이때 특정파장의 빛 에너지를 조사하면 암세포 조직내에서 광

본 연구는 G7의료공학기술개발사업의 지원을 받았다.
통신저자: 임현수, (301-721) 대전광역시 중구 문화동
충남대학교 의과대학 의공학교실
Tel. 042)220-7829, Fax. 042)220-7829
E-mail. hslim@cnu.ac.kr

화학작용으로 인하여 단일항산소가 발생되어 세포내에 있는 기관을 파괴하여 조직을 괴사시키는 원리이다. 이 치료법은 최소 침습 및 비침습적 방법이므로 정상조직에 피해를 주지 않고 암세포만을 선택하여 괴사시키므로 기존의 치료방법이 갖는 부작용이 적어 암환자에 대한 삶의 질을 향상시킬 수 있는 장점이 있다. 반면에 광역학적 암진단은 암세포내에서 형광물질의 빛을 발생시키는데, 이 빛을 영상처리하여 암의 크기 및 위치를 진단하여 치료의 자료로 제공한다.

본 연구에서 개발된 시스템은 주로 폐암을 치료목적으로 하였으며, 암학회의 통계(1987-1998)에 의하면 폐암의 경우, 암으로 발견된 후 1년간 환자의 생존율이 50% 정도이고 나머지 50%의 환자 중 5년간 생존 확률이 13%에 지나지 않는다고 보고되었다. 비소세포 폐암의 경우 분자유전학의 발전과 새로운 항암제 및 치료방법의 개발에도 불구하고, 현재의 치료율이 30여년전의 치료율과 큰 차이가 없어 새로운 암치료법으로서 광을 이용한 광역학적 치료법(photodynamic therapy:PDT)이 도입되어, 폐암의 치료에 큰 효과를 얻고 있으며, 피부암(skin and subcutaneous tumors), 기관지암(endobronchial tumors), 식도암(esophageal tumors), 위암(stomach tumors), 방광암(bladder tumors), 부인과 계통의 종양(gynecologic neoplasms), 뇌암(brain tumors) 등 거의 모든 종류의 암에 대하여 적용을 시도하고 있다[1,2].

최근 들어 PDT는 여러장기의 cancer(Stomach, Esophagus, Colon, intracranium, Endobronchial lung, Bladder, Uterus, Skin, Eye 등) 치료에서 (1) Palliative Treatment(고식적 치료) Radical Tx(근치적 치료)로 새로운 modality로 정착하고 있다 (2) 수술할 수 없는 암(Inoperable Ca)에서 반복적으로 PDT를 적용하여 종양의 크기를 줄여서 삶의 질을 높일 수 있다(3) 암세포에서 더 선택적으로 침착되는 '새로운 2세대 광감작제가 개발되어야 하고 레이저 빛을 암병소(Tumor site)에 더 잘 전달될 수 있는 시스템과 장치가 개발되어야 한다. (4) 느리게 성장하는 암(slow growing Ca)이나 혈관이 적은 종양(poorly vascularized tumor)에서는 PDT 반응이 없다는 것으로 임상결과가 보고 되었다[10-13].

PDT에서 중요한 핵심요소는 광원장치(light source and light delivery system) 및 광전송장치, 광과민제(photosensitizer), 세포내의 산소농도(singlet oxygen concentration)이며 이들의 상호 작용에 따라 치료의 효과가 달라진다. 광원장치(light source)는 암세포조직에 조사하기 위한 빛을 발생하는 장치이며, 이 광원장치의 선택조건은 어떤 파장을 선택할 것인가가 중요하며, 파장대의 선택은 생체조직의 투과 깊이와 단일항 산소를 발생시키는 광과민제와의 흡수력을 고려하여 선택한다. 현재 개발되어 사용하고 있는 광과민제는 주로 빛의 파장대가 630nm에서 700nm 대역대에서 반응이 잘되며, 광원장치는 635nm의 파장대를 선호하고 있다.

초기에 암치료에 사용한 광원으로는 Kodak beam projector에 #2418 red filter를 이용하였으나, 피부암 이외에 적용하기 어려운 단점이 있어서 인체에 삽입할 수 있는 광섬유를 사용

하는 새로운 광원으로 레이저가 부각되었다. 이후로 Dye 레이저가 사용되었으며, 주로 Argon pumped Dye laser와 ND:YAG pumped Dye laser가 사용되었다[3]. 높은 출력과 광섬유를 통한 광원의 전달 등 많은 장점을 가지는 반면에 높은 가격, 큰 부피의 시스템을 요구하기 때문에 이동할 수 없는 점, 여기원으로 사용되는 레이저의 냉각문제, 파장변화와 출력세기의 안정성 및 유지보수의 문제점이 지적되었다[4,5]. 때문에 새로운 광원이 요구되었는데, 반도체 기술의 발달로 인해 다이오드 레이저에 그 초점이 모아졌다. 다이오드 레이저를 광원으로 사용할 경우 갖는 장점은 여러 가지가 있다. 광섬유를 통한 광원의 전달이라는 장점이외에 장비의 크기가 작아서 이동이 가능하며, 전기에너지를 바로 광 에너지로 변환시키기 때문에 시스템의 구조가 간단해지며, 공냉식의 냉각구조로도 충분한 냉각이 이루어진다. 또한 복잡한 광학구조가 없기 때문에 유지보수가 쉬워졌다. 무엇보다 중요한 것은 안정된 레이저 빔의 발생과 파장의 변화가 적은 것이다. 기존의 Dye laser가 갖는 단점을 다 해소하는 장점이 있는 반면 펄스 형태의 방사모드를 사용할 경우 초기의 돌입전류에 의해 손상을 입을 수 있다는 단점이 있다.

펄스 형태의 방사모드의 필요성은 최근에 부각되고 있는데 그 이유는 암치료 과정에서 암조직내의 산소가 지속적으로 공급이 되어야만 최적의 광화학반응을 유도하게 된다. 이를 위해 펄스 형태의 방사모드를 사용할 경우 산소의 소모와 공급에 균형을 이루어 최적의 치료환경이 조성되게 되는 것이다[7-9].

본 연구는 광역학적 치료를 위한 기존의 광원장치가 가지고 있는 단점을 다이오드 레이저를 통해 극복하고, 다이오드 레이저 시스템이 가지고 있는 펄스형태의 방사모드 구현상의 문제점을 보완하여 임상이 편리하게 사용할 수 있는 다이오드 레이저 시스템의 구현하고자 한다.

이론 및 실험방법

1. 광역학적 치료 알고리즘

광역학적 암 치료는 광감작제, 빛, 산소가 동시에 반응하여 형광물질의 빛을 발생시키거나 세포내 단일항 산소를 발생시켜 조직내의 암세포만 선택적으로 괴사시키는 원리이다. 광역학적 치료에서 어떤 광과민제를 사용할 것인가를 선택하는 것이 매우 중요하다. 특히 암세포에만 친화적이고 선택적으로 축적할 수 있으며 정상조직에 안전한 형광물질을 찾는 것이 무엇보다도 중요하다. HpD는 현재 가장 널리 사용되어지는 광감작제로써 20여종의 화합물을 생성하는 아세틸화(acetylation)과정의 hematoporphyrin으로부터 합성되어졌다. 형광 물질에 대한 많은 연구에서 HpD는 안정성, 안정성, 저독성, 그리고 종양 선택성의 관점에서 매우 적절한 광감작제로 사용되어 왔다[10-13]. 오늘날 HpD의 제2세대로 가장 보편적인 Photofrin은 DHE(40%)와 HpD 활성 화합물로 구성되어 있으며 HpD 절반 정도의 Photofrin이면 조직에서 요구하는 광과민제 수준을 유지하기에 충분하며 현재 미국위 FDA에 허가된 약품이다.

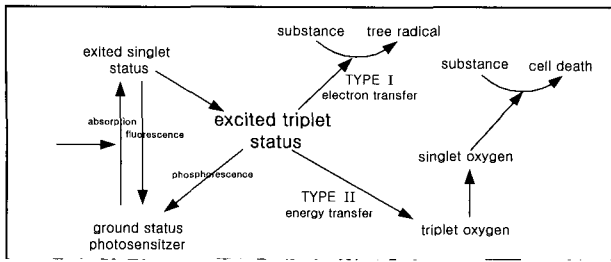


그림 1. 광역학적 반응 기전
Fig. 1. The Mechanism of Photodynamic Reaction

광감작제에 대한 연구는 지속적으로 연구되어 오고 있으며, 특히 장파장의 빛을 효과적으로 흡수하고 보다 효과적인 세포파괴 능력을 보이는 새로운 광감작제 개발이 국내외에서 진행 중에 있다.

최근에 개발된 광감작제로서 Pheophorbide, bacteriopheophorbide, chlorine 6, phthalocyanine, 그리고 많은 porphyrin 유도물 등이 있다. Chlorine 6의 유도물질인 NPe6는 가장 유망한 광감작제 중의 하나로서 세포내 이입 경로를 따라 세포에 들어오며 라이소좀(lysosome)내에 집적되기 때문에 chlorine 6 보다 생체 내에서 더욱 효과적이며 664nm에서 화학순도와 주 흡수대를 가지는 특징이 있다. NPe6 tetrasodium salt tetrahydrate은 감소한 이중결합 porphyrin 고리와 ester 결합을 따라 tetrapyrrole 고리의 17번째 탄소에 propionic acid가 결합된 aspartic acid(아스파라탄산)로 이루어진 분자 무게 871.75의 화합물이다. 이 유도 화합물은 탁월한 선택성, 높은 치료율, 최소의 피부 증상을 가지는 것으로 보고되었다. 약물 투여 2 시간 후에 광 조사했을 때 최대 광역학적 치료효과 나타내었다고 보고되었다[2-5].

캐나다에서는 방광암 개발에 photofrin의 사용을 허가하고 있으며 일본에서는 phase III 연구가 약품으로 완성되어 1994년 10월에 정부 심사 허가가 결정되었다. 최근 가장 많이 사용하고 있는 Photofrin은 혈관 주입 수 시간 후에 신속하게 대부분 인체 조직으로부터 빠져나가지만 여전히 악성 종양은 물론 간, 신장, 비장, 피부에 여러 날 축적되어 있다. 그러나 photofrin의 종양세포내 선택적으로 축적된 메카니즘은 아직 전부 밝혀진 것은 아니며 Photofrin의 친화성과 종양내 미소 환경 사이의 몇 가지 연관관계부분이 밝혀지지 않았으며, Photofrin 제거율은 Photofrin 분자가 종양내 신생 혈관 주위에 축적되었을 때와 종양내 림프관 배액이 빈약할때에 떨어진다. 최근 연구에서 종양내 혈관 구조에 Photofrin 감수성이 매우 높은 것을 밝혀졌다. 혈관 손상에 의한 산소 결핍은 종양 조직 괴사를 유발시키며 종양 혈관에 조사되어진 후 혈소판들에 의해 응고되어 진다.

그림 1에서 보는 바와 같이 광 감작제에 의해 광자가 흡수되고 산소 이전 상태의 다른 분자로 전달될 때 광화학 반응을 일으키며 감작제가 여기될 때 두 가지 형태의 반응이 나타난다. 즉 전자의 전달 과정과 산소분자와 반응하는 에너지 전달이다. 첫 번째는 산소와 반응하는 자유기(free radical)의 발생

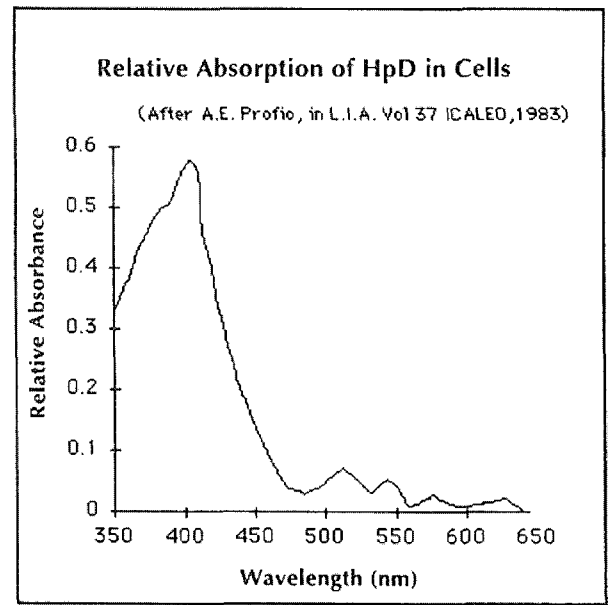


그림 2. HpD 와 Photofrin의 흡수스펙트럼
Fig. 2. Absorption spectrum for HpD and Photofrin

으로서 이것은 자유기의 연쇄 반응을 촉진하고 여러 종류의 산화물을 유발시킨다. 두 번째는 여기상태의 광감작제와 기저상태의 산소 사이에 작용하여 singlet oxygen을 만든다. 이것은 반응성이 높은 세포 독성을 발생시킨다. 흡수대역내에 있는 파장의 빛으로 광감작제를 여기 시켰을 때 PDT를 시행한다. 수용성 용액에서 Photofrin은 자외선 365nm 범위일때 최대 흡수능을 갖는다. 또한 639nm 부근의 적색광을 포함하는 흡수능이 작은 여러 개의 피크치가 있다. Photofrin의 흡수능은 639nm 보다 363nm 범위일때 더 높다. 그러나 조직 투과도가 우수하고 헤모글로빈과 다른 세포 조직에서 흡수능에 대한 간섭물이 적기 때문에 630nm 정도의 적색광을 이용한다[9-11].

2. 광원의 635nm 파장대의 선택

생체조직의 분자와 원자들은 에너지의 파장대에 따라 흡수도가 다르다. 빛의 에너지는 광화학적 반응을 하기 위해서 흡수되어야하기 때문에 광감작제의 흡수 스펙트럼에 따라 광원장치의 파장대가 결정되어 진다. HpD(Hematoporphyrin derivative)는 405nm 파장대(blue-violet)에서 최고의 흡수점이고 630nm(red)에서 적은 흡수 점을 갖는다. 하지만 긴 파장대의 붉은색은 405nm보다 생체조직을 더 깊숙이 투과한다. 이것이 붉은색 파장대를 사용하는 이유이다. 레이저 빔의 감쇠측정 값을 특정 파장대와 특정 분자에서 흡수계수라 부르며 그림 2에 HpD에 대한 흡수 스펙트럼이 나타나 있다[10-13].

빛이 생체조직을 투과할 때 단위 두께 당 흡수도는 같을 것이다. 즉 50%의 에너지가 어떤 주어진 두께에서 흡수되어지면, 남은 반의 빔의 에너지는 다음 층에 의해 흡수되어질 것이다. 이러한 단위 두께당 손실의 비율을 감쇠 계수라 부르며 생체 조직과 파장 대에 따라 달라진다.

이와 같이 광원장치의 파장의 선택은 두 가지 현상을 숙고 해서 선택하여야 한다. 광감작제에 의한 빛의 흡수도와 생체조직의 투과 깊이는 더욱더 민감한 사항이다. 가장 이상적인 파장대는 근적외선(infrared)에서 흡수가 잘되는 광감작제를 개발하는 것이며, 이파장대에서는 보다 더 깊이 생체조직을 투과하여 에너지를 활동시키기 때문이다.

재료 및 실험 방법

1. 시스템 제작

PDT를 위한 레이저 시스템은 안정된 출력과 파장을 가져야 하며, 필요로 하는 출력의 세기를 원하는 밀리암페어(mA)에서, 정해진 시간동안 방사할 수 있어야 한다. 이러한 요구를 충족하기 위해서는 출력의 세기, 방사모드, 치료시간 등을 제어할 수 있어야 한다. 본 연구에서는 그림 3과 같이 시스템을 구성하여 다양한 출력 모드와 안정적인 출력을 구현했다. 키 입력부에서는 사용자가 원하는 출력의 세기, 방사모드, 치료시간

등을 입력할 수 있으며, 디스플레이(LCD Display)에서는 키를 누를 때마다의 상황과 지시사항을 출력한다. 중앙처리장치(Main CPU)에서 모든 시퀀스를 제어하고, 냉각장치(Cooling Controller, Fan, Heat Sink)로 공진기의 안정된 출력을 유지한다. 반도체 레이저 공진기(Laser Resonator)에서 635nm의 레이저가 발생하게 되며, 레이저 전원장치(Laser Power Supply, Current Detector, Laser Power Controller)는 스위치 모드를 채택한 전원 장치(SMPS)로서 공진기의 전류를 제어하여 설정된 출력의 세기와 방사모드를 실현하였다. 광전송장치(light delivery and optical Assembly)는 최종 출력된 레이저빔을 인체의 조직까지 전달하는 역할을 하게 된다.

2. 출력 제어 장치

레이저 공진기에 흐르는 전류 검출을 통한 레이저 출력 제어장치를 구현하였다. 제어장치에서 레이저 전원 공급 장치에 설정된 값의 신호를 보내고, 레이저 전원 공급 장치는 레이저 공진기에 흐르는 전류를 감지하여 설정된 값과 비교하여 설정

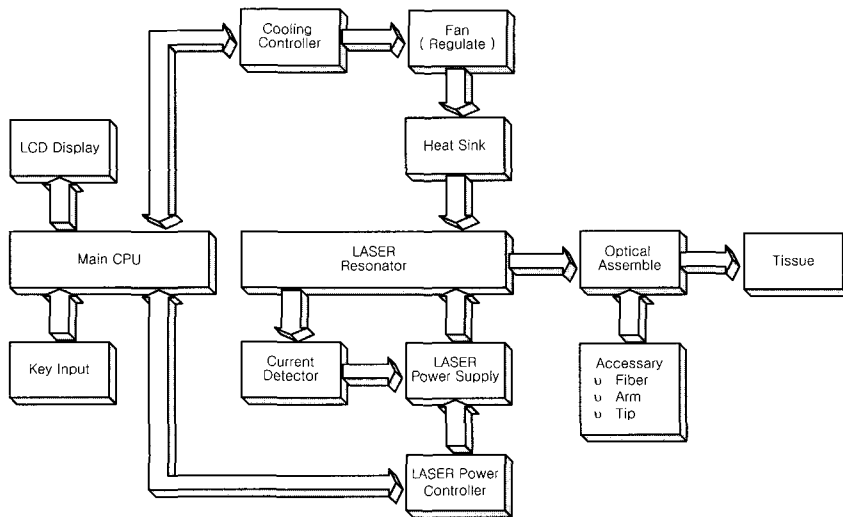


그림 3. 시스템의 블록도
Fig. 3. System block diagram

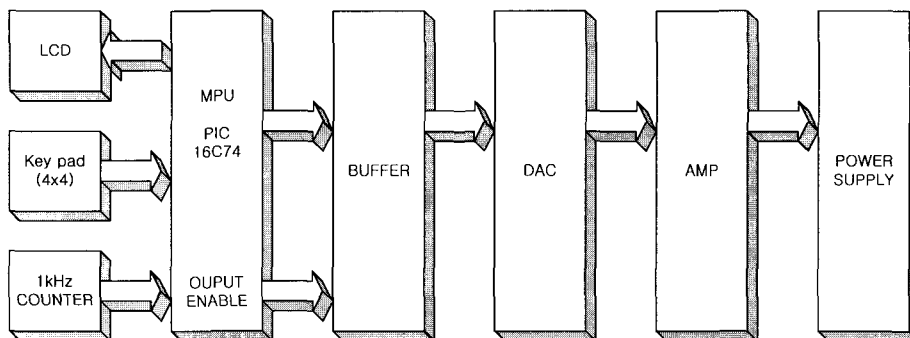


그림 4. 출력 제어 장치 블록도
Fig. 4. Block diagram of power controller

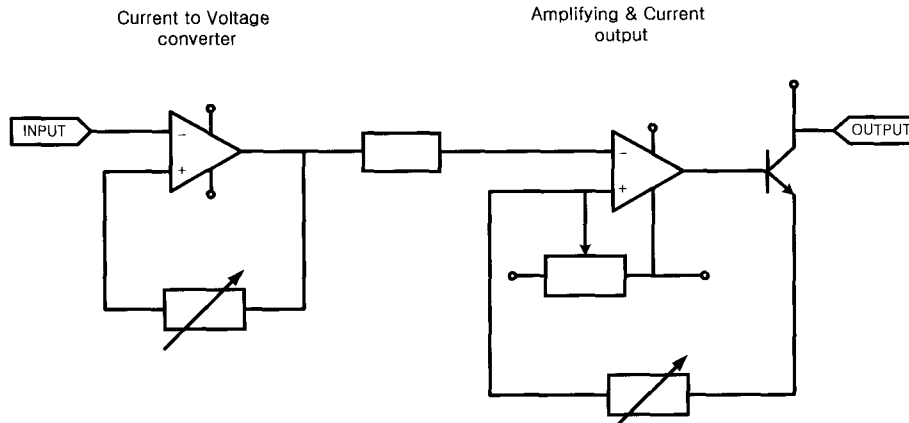


그림 5. 전류 증폭 회로
Fig. 5. Amplifier circuit of current

된 전류가 흐르도록 하는 회로를 설치하여 일정한 세기의 레이저가 발생할 수 있도록 하였다[9].

1) 전류 증폭단

그림 5는 전류 증폭 회로이다. 사용자의 선택에 의해 Key pad를 통해 입력된 출력의 세기는 MPU단에서 디지털 신호로 변환되며, D/A 컨버터를 거쳐 AMP단에서 그림 3의 I/V 컨버터를 통해 전압의 형태로 변환된 후 전류 증폭되어 진다. I/V 컨버터를 통해 전압의 형태로 변환된 신호는 전압값이 작기 때문에 부하를 가지게 되면 전류가 부족하게 되어 전압강하가 발생, 원하는 전압값을 유지할 수 없게 된다. 때문에 충분한 전류를 가지게 하기 위하여 2단 전류 증폭 회로를 사용하였으며, 3개의 가변 저항을 조합하여 최소 전압값, 최대 전압값, 증폭율을 조절하도록 하였다.

제어장치는 낮은 신호레벨을 가지고 있고 레이저 전원장치가 고주파로 동작하기 때문에 고주파의 잡음으로 인해 제어장치가 오동작을 할 수 있다. 이러한 원인을 제거하기 위해 제어장치의 전원과 레이저 전원장치의 보조전원을 분리하여 설계하였으며, 제어장치에서 레이저 전원장치로 보내는 레퍼런스 신호와 펄스 신호는 포토커플러를 사용하여 절연시켰다. 포토커플러는 4N28을 사용하였으며, 순간 펄스로 2.5kV이상의 절연내압을 가지고 있다. 때문에 펄스 형태의 레이저 방사모드를 선택하여, 각 펄스마다 발생하는 초기 과도 전류에 의해서 발생하는 잡음(Noise)에도 안정적으로 동작할 수 있도록 하였다.

2) 레이저 출력 신호 전달 회로

그림 6은 레이저 출력 제어 신호의 전달 회로이다. 왼쪽이 출력 제어 장치로부터 오는 신호처리부분이다. 출력 제어 장치에서 처리된 신호는 왼쪽하단의 저항을 통하여 5~20mA의 제한된 전류를 포토커플러의 발광다이오드에 보내게 되고, 발광다이오드에서 발생된 빛의 세기에 의해 전원 공급 장치부분에 해당하는 트랜지스터가 구동된다. 이때 빛의 강·약에 의해 트랜지스터에 흐르는 전류의 강도가 제어되는데, 오른쪽 하단의 저항에 걸리는 전압의 크기가 실제적으로 레이저 공진기에 흐

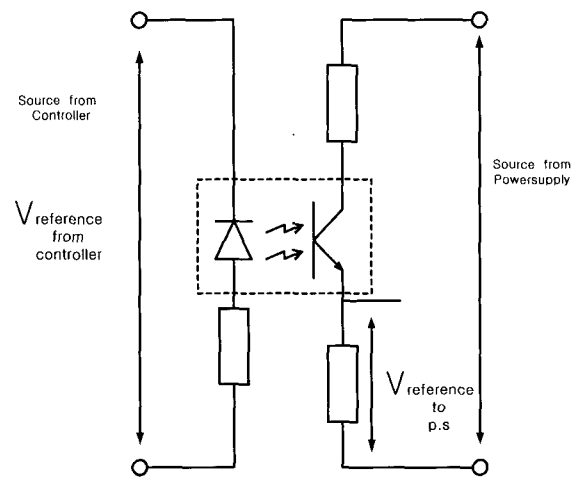


그림 6. 레이저 출력 제어 신호 전달 회로
Fig. 6. Signal transfer circuit of laser power control

르는 전류와 비교되는 신호가 된다.

3) 레이저 방사모드 신호 전달 회로

그림 7은 레이저의 방사모드 신호를 전달해주는 회로이다. 왼쪽 부분이 방사모드 제어 장치에서 오는 신호 처리 부분이고, 오른쪽이 레이저 전원 공급 장치 부분이다. 사용자의 선택에 의해 중앙처리 장치에서 발생된 신호는 방사모드 제어 장치에서 고속 스위칭 트랜지스터에 의해 전류증폭을 하여 그림 5의 왼쪽 부분으로 보내지게 된다. 이때 전압은 5V를 유지하고, 전류는 약 12~15mA정도를 유지하게 된다. 오른쪽의 회로에서는 Reference 전압이 약 5V 정도를 가지고 있으며, 오른쪽의 저항을 거쳐 포토커플러의 트랜지스터 양단에 걸린 전압에 의해 on 신호를 받게 된다. 포토커플러의 트랜지스터 양단이 끊어진 상태에서는 5V의 전압이 검출(High)되어 레이저의 발진을 멈추게 하고, 포토커플러가 동작하여 트랜지스터의 양단이 연결되면 로우(Low)상태가 되어 레이저의 발진을 시작하게 설계, 제작하였다.

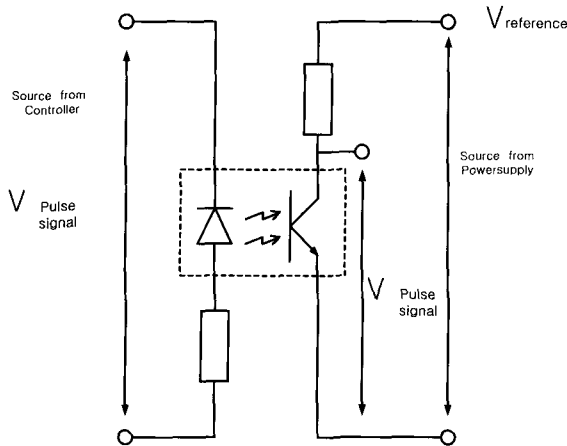


그림 7. 레이저 방사모드 신호 전달 회로
Fig. 7. Signal transfer circuit of laser radiation mode

3. 출력 제어 프로그램

레이저의 출력 세기를 설정한 값으로 출력되도록 하는 출력 제어 프로그램을 개발하였다. 출력 제어 장치에서 발생한 출력 제어 신호 전압에 의한 레이저 출력의 값을 토대로 하여, 각각의 레이저 출력의 세기에 대한 출력 제어 신호 전압을 결정하였다. 그리고 이 신호 전압을 각각의 출력에 1:1로 입력할 수 있도록 설계, 개발하였다. 그림 6은 레이저 출력 제어 프로그램 flowchart이다. LCD 화면에 디스플레이되는 레이저 출력값과 실제 레이저 출력을 일치시키기 위해 프로그램의 출력에 해당하는 데이터를 초기화한 후 실제 출력에 해당하는 데이터 값을 선택하여 임의의 데이터(신호 전압)를 입력할 수 있도록 하였다. 이런 과정을 각 출력값마다 반복하여 최소값에서 최대값까지 각각의 데이터를 입력하여 선형적인 출력결과를 얻었다.

4. 방사모드 제어 프로그램

레이저의 방사모드를 제어하는 방법에는 광학계를 이용하는 방법과 진원을 이용하는 방법으로 크게 나누어진다. 이중 광학계를 이용하는 방법은 레이저를 연속 발진한 후 공진기에서 출력되는 광 경로에 차단기를 설치하는 것인데, 이 경우 안정된 출력의 세기를 얻을 수 있다. 그러나 연속 발진되는 레이저를 차단하여 펄스를 발생하기 때문에 에너지 효율이 떨어지고, 복잡한 광학계를 설치하여야 하므로 제작비용과 유지 보수적인 측면에서 어려운 점이 있고, 높은 최대 출력을 얻을 수 없는 단점이 있다. 때문에 현재는 전원공급장치를 이용하여 전원을 짧은 시간동안 반복적으로 인가하거나 차단하여 출력을 제어하는 방법이 사용되는데, 이 경우 높은 최대 출력과 효과적인 에너지 효율을 얻을 수 있고, 복잡한 광학계를 사용하지 않기 때문에 비용과 유지보수의 측면에서 유리하다. 그러나 전원을 인가하는 순간 발생하는 돌입전류에 의해 공진기에 손상을 입힐 수 있다는 단점이 발생한다. 이것을 소프트 스타터와 전류를 감시하는 회로를 설치하여 설정된 시간동안 전류가 서서히 증

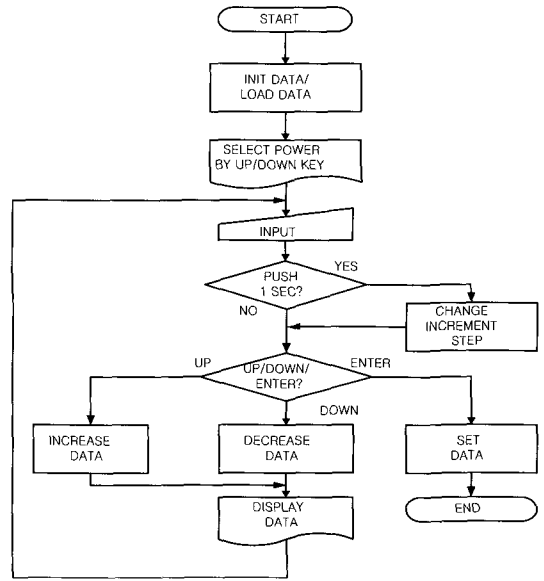


그림 8. 출력제어 프로그램 흐름도
Fig. 8. Program flowchart of laser power control

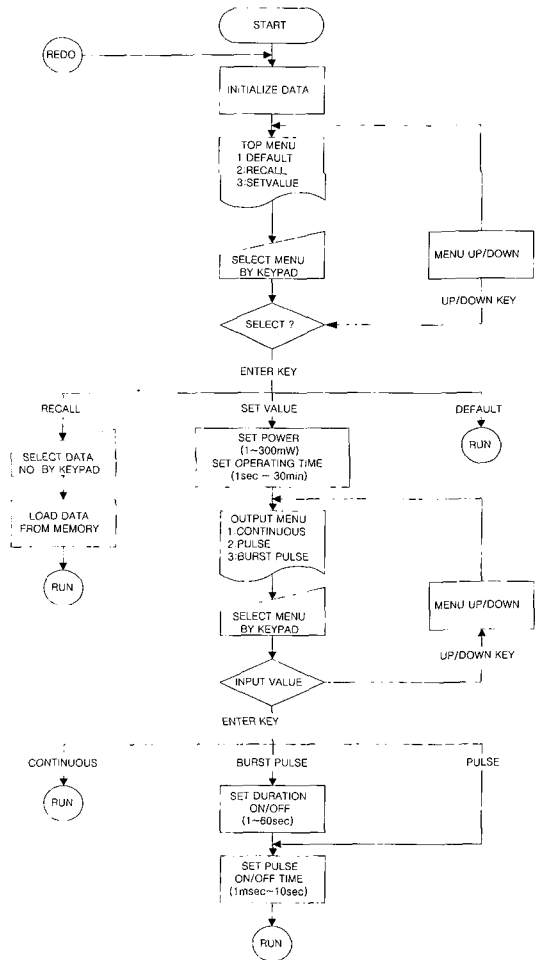


그림 9. 레이저 출력 및 방사모드 제어 프로그램 흐름도 (1)
Fig. 9. Program flowchart for control of laser power and irradiation mode (1)

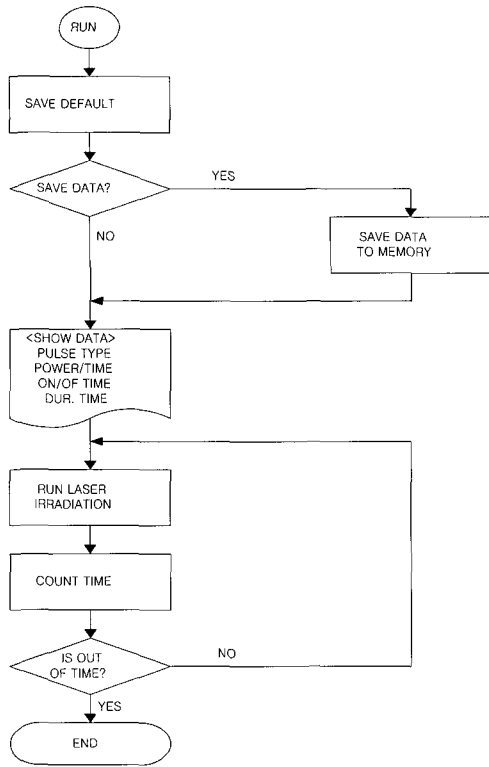


그림 10. 레이저 출력 및 방사모드 제어 프로그램 흐름도 (2)
Fig. 10. Program flowchart for control of laser power and irradiation mode (2)

가하게 하여, 손상을 입지 않도록 하여 레이저 출력을 제어하도록 하였다.

그림 8, 그림 9, 그림 10은 제어 프로그램 flowchart이다. 레이저 방사모드를 연속(Continuous), 펄스(Pulse), 반복 펄스(Burst pulse), 연속 반복 펄스(Continuous repeat pulse) 등으로 선택하여 제어할 수 있도록 제어 프로그램을 개발하였다. 키 조작 패널에서 방사모드를 선택하여 on/off 시간과 Duration, 총 출력시간을 설정하여 선택할 수 있도록 프로그램 시퀀스를 설정하여 원하는 출력형태를 얻을 수 있도록 하였으며, 자주 사용하는 설정치를 저장하여 필요할 경우 다시 불러올 수 있도록 하여 반복적인 설정을 되풀이하지 않도록 하였다. Default는 마지막에 사용하였던 설정값을 그대로 이용하는 경우이고, Recall은 메모리되었던 10개의 설정값 중 하나를 불러 사용하는 것이다. Set value는 연속, 펄스, 반복 펄스 등 필요한 방사모드를 선택하여 on/off 펄스 시간, on/off duration 시간, 총 방사시간 등을 입력하고 최종적으로 메모리시키거나 레이저를 방출하게 한다.

실험결과 및 토의

1. 출력 제어

그림 11은 레이저 출력 제어 장치에서 발생한 신호 전압을 기준으로 하여 레이저를 발진하였을 때의 레이저 공진기에 흐

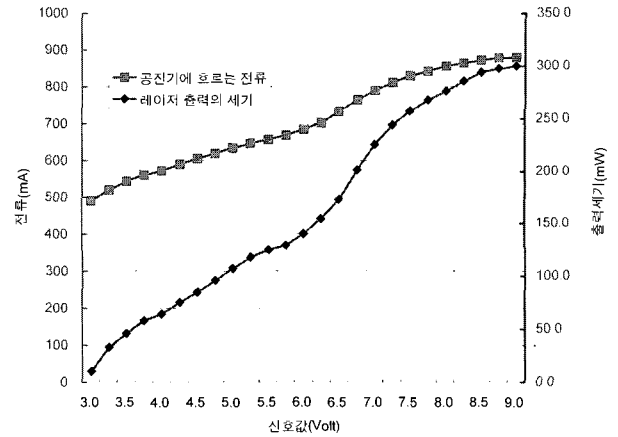


그림 11. 신호값 대비 전류, 레이저 출력 세기
Fig. 11. The current(mA) and laser power(mW) vs. signal value(V)

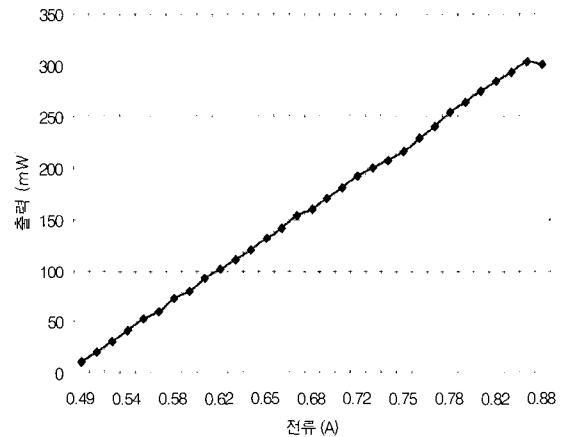


그림 12. 전류 대비 레이저 출력 세기
Fig. 12. The laser power vs. current

르는 전류와 레이저 출력의 세기를 측정하는 것이다. 측정은 지속적으로 오전 10시, 오후 2시, 5시로 하루 세 번, 주 3회, 총 300회 이상 측정하였다. 레이저 공진기에서 발생하는 출력의 세기는 주변의 온도와 공진기의 온도에 따라 초기 출력과 공진기가 열적 평형을 이룬 후의 출력이 모두 변하기 때문에 계절적으로 또 오전과 오후의 출력을 모두 측정하여 평균을 만들어낼 필요가 있었다. 레이저를 발진시킨 후 초기의 출력을 측정한 결과, 계절적으로 여름보다는 겨울, 오후 2시, 5시보다는 오전 10시, 즉 실내온도가 낮을수록 더 높은 출력을 나타내었다.

최저 출력의 발진은 약 3V의 신호를 주었을 때 발생하였으며, 10mW의 출력 세기를 가지고 있다. 이 때 전류의 세기는 500mA 정도였다. 또한 최대 출력은 9V의 신호를 주었을 때 발생하였으며, 300mW의 출력세기를 가지고, 900mA 정도의 전류가 흘렀다. 그림에서 보듯이 출력 제어 장치에서 발생한 신호에 비해 전류와 출력의 세기는 선형적으로 증가하지 않고 S

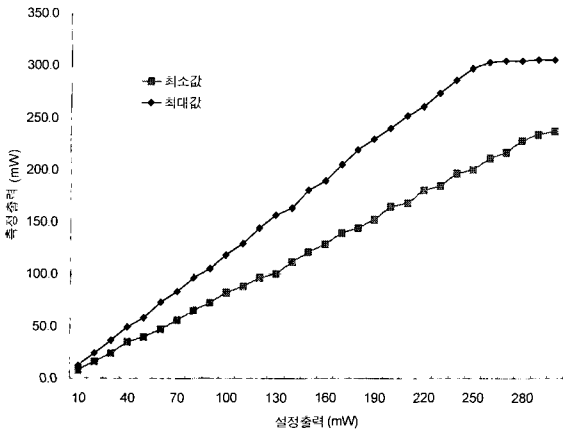


그림 13. 출력별 측정값
Fig. 13. Laser output power

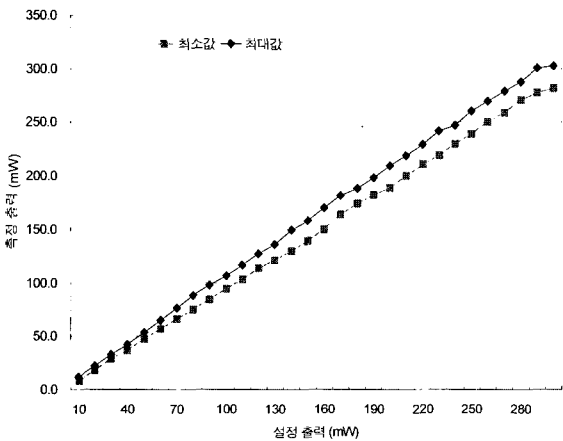


그림 14. 출력별 측정값 (냉각제어상태)
Fig. 14. Laser output power(with temperature control)

커브를 그리고 있다. 이것은 출력 제어 장치와 레이저 전원공급장치와의 절연을 위해 포토커플러를 사용하여 생긴 현상으로 포토커플러의 전달 특성이 S 커브를 그리기 때문이다. 그러나 실제로 전류의 증가와 레이저 출력의 증가는 동일한 변화 특성을 나타냈으며, 그림 12와 같이 선형적인 변화 특성을 나타내고 있다.

그림 13은 컨트롤러로 설정된 출력값을 레이저 출력 측정기를 이용하여 측정한 결과이다. 출력별로는 저출력보다는 고출력에서 변동량이 컸으나 평균값 대비 변화율은 평균 $\pm 13\%$ 정도였으며, 발진 후 5분 뒤에 측정하였을 경우에는 최대 $\pm 23\%$ 의 출력 변화율을 보였다. 그러나 이것은 냉각 제어 장치를 설치하지 않은 상태에서의 측정치이며, 냉각 제어 장치의 필요성이 입증되는 실험이었다. 측정 조건은 처음에 측정한 방법과 동일한 조건을 갖추기 위해 냉각을 하지 않고, 밀폐된 케이스 내부에 실온의 상태에서 이루어졌다.

레이저는 공진기의 온도 변화에 따라 약 20% 정도의 출력 변화를 가져오게 된다. 때문에 레이저가 발생하는 동안 공진기

표 1. 출력변동 (온도 제어를 하지 않은 경우)

Table 1. Power change(without temperature control)

최소값(mW)	설정값(mW)	최대값(mW)	출력 변동율(%)
39.7	50	61.3	22.6
81.7	100	117.7	18.3
164.6	200	239.4	19.7
236.7	300	305.0	21.1

표 2. 출력변동 (온도 제어를 한 경우)

Table 2. Power change (with temperature control)

최소값(mW)	설정값(mW)	최대값(mW)	출력 변동율(%)
47.4	50	53.3	6.7
94.2	100	106.4	6.5
188.4	200	209.7	5.8
281.6	300	305.5	6.2

의 온도변화가 발생하지 않도록 하여 안정된 출력을 발생하도록 하였다. 주변 온도가 높고, 공진기의 온도가 너무 낮은 경우 결로 현상이 발생하여 광학계에 먼지가 모이게 되는 원인이 되어 공진기내부에 심각한 손상을 초래할 수 있기 때문에 주변 온도와의 연관성이 중요하다. 이번에 제작된 시작품에는 가격대비 성능이 가장 뛰어난 공랭식 냉각방식을 선정하였으며, 이것은 장치가 설치된 주변 온도와 장치의 온도를 같도록 유지할 수 있으며, 온도차에 의한 결로 현상으로 발생할 수 있는 손상을 미연에 방지할 수 있다. 레이저의 출력이 셀 경우 높은 열을 발생하며, 약할 경우 낮은 열이 발생하므로, 출력의 세기별로 적절한 속도 변화가 필요하다. 레이저의 출력 세기에 비례하여 냉각 팬의 회전 속도를 조절하도록 하였다.

레이저 공진기에서 발생하는 출력의 세기는 주변의 온도와 공진기의 온도에 따라 초기 출력과 공진기가 열적 평형을 이룬 후의 출력이 모두 변하기 때문에 계절적으로 또 오전과 오후의 실내온도 변화를 고려, 모든 출력을 측정하여 최대·최소값을 알아낼 필요가 있었다. 측정은 오전 10시, 오후 2시, 5시로 하루 세 번, 주 3회, 총 300회 이상 측정하여 표 1, 2와 같은 결과를 도출해 내었다. 레이저 출력 측정기는 OPHIR사의 PD300 모델을 사용하였다.

표 1, 2는 각 출력별로 온도 제어 장치를 사용하지 않을 때와 사용하지 않은 경우의 출력비교이다. 온도 제어 장치를 사용하지 않은 경우 최대 $\pm 23\%$ 의 출력 변동을 보이고 있으며, 온도 제어 장치를 동작시켰을 경우 최대 $\pm 7\%$ 의 출력 변화를 보여 3배 이상의 효과를 나타내었다. 기존의 레이저를 이용한 의료 기기들이 $\pm 20\%$ 의 출력 변동 허용치를 가지고 있으며, 실제로도 $\pm 16\%$ 정도의 출력 변동을 가지는 것에 비교하여 충분한 개선 효과를 얻었다.

다이오드 레이저를 이용하여 최대 300mW의 출력을 얻어냈으며, 다이오드 레이저에 손상을 입힐 수 있는 초기 돌입전류를 제어하여 최소 펄스폭 1msec까지의 펄스를 구현하였다. 또한 출력에 따라 냉각팬의 속도를 조절하는 공랭식 냉각을 통

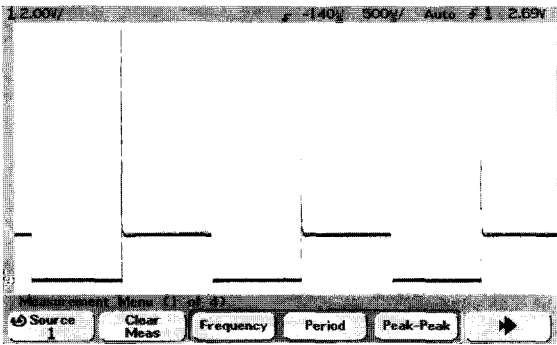


그림 15. 펄스모드에서의 전류 출력 파형 (일반상태)
 Fig. 15. Current shape in pulse mode (normal state)

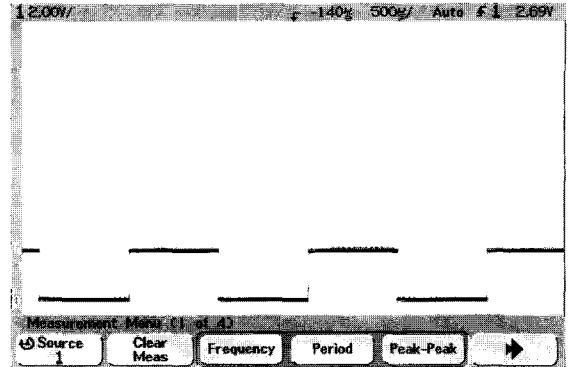


그림 16. 펄스 모드에서의 전류 출력 파형 (개선된 파형)
 Fig. 16. Current shape in pulse mode (controlled state)

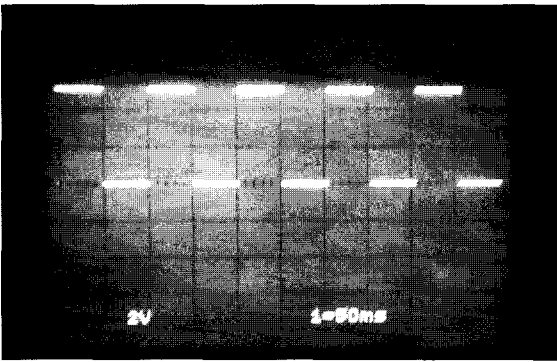


그림 17. 연속 펄스
 Fig. 17. Continuous pulse, on time : 50msec, off time : 50msec, laser power : 300mW

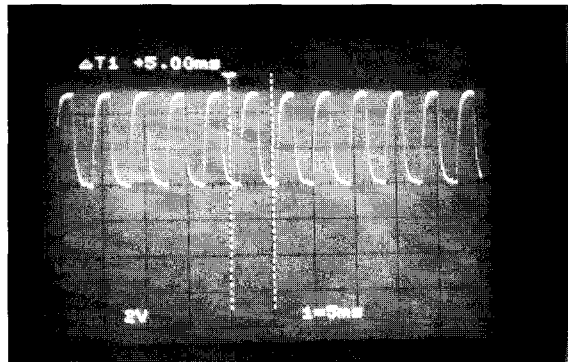


그림 18. 연속 슈퍼 펄스
 Fig. 18. Continuous super pulse, on time : 2msec, off time : 2msec, laser power : 300mW

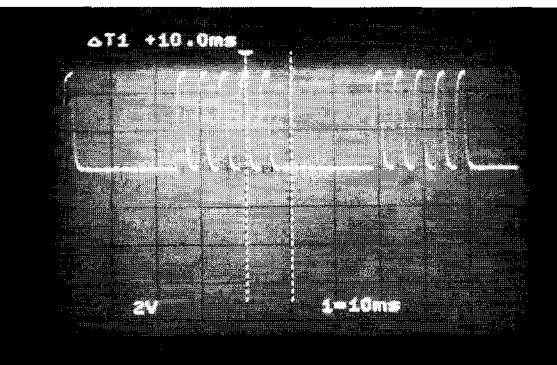


그림 19. 연속 반복 슈퍼 펄스
 Fig. 19. Continuous burst super pulse' on time : 2msec, off time : 2msec, D. on time: 20msec, D. off time: 25msec, laser power: 300mW

하여 $\pm 23\%$ 에 달했던 출력변동률을 그림 14와 같이 $\pm 7\%$ 이내로 안정화시켰다.

2. 방사모드 제어

PDT 레이저 시스템을 제어할 수 있는 프로그램을 개발하여 다양한 방사모드를 구현하였다. 그림 15와 그림 16은 공진

기에 흐르는 전류를 검출한 파형이다. 그림 15는 일반적인 상황에서 발생하는 초기 돌입전류를 보여준다. 펄스가 시작되는 부분에 정상치의 5배 가량 되는 과도성분을 볼 수 있다.

그림 16은 전류제어를 통해 초기 돌입전류를 완전하게 보상한 개선된 파형이다. 일반상태에서 나타났던 과도성분이 완전히 제거되었다. 계측기는 HP사의 500MHz 오실로스코프 HP 54810A를 사용하였다.

출력되는 레이저의 연속 펄스(Continuous pulse), 연속 슈퍼 펄스(Continuous super pulse), 연속 반복 슈퍼 펄스(Continuous burst super pulse)의 출력 파형을 측정하여 그림 17, 18, 19에 나타내었다. 펄스 형태의 방사모드에서는 레이저가 발생하는 순간의 과도 출력을 제거하기 위해 소프트 스타터를 사용한 결과 펄스 폭이 긴 일반 펄스에서는 깨끗한 모양의 펄스가 나왔으며(그림 15), 펄스 폭이 짧은 슈퍼 펄스에서는 레이저의 출력이 상승하는 도중에 스위치가 반복 차단되어 완만하게 상승하는 곡선이 감지되었다(그림 16, 17). 계측기는 금성 디지털 스토리지 오실로스코프 VC-6165을 사용하였다.

그림 20은 이번 연구를 통하여 구현된 레이저 시스템의 내부사건이다. 왼쪽 상단의 밝은 부분이 광학계로 Optical Assemble 부분이다. 상단의 다이오드 레이저 공진기에서 레이저를 발생하게 되고, 레이저는 Optical Assemble의 집속 렌즈

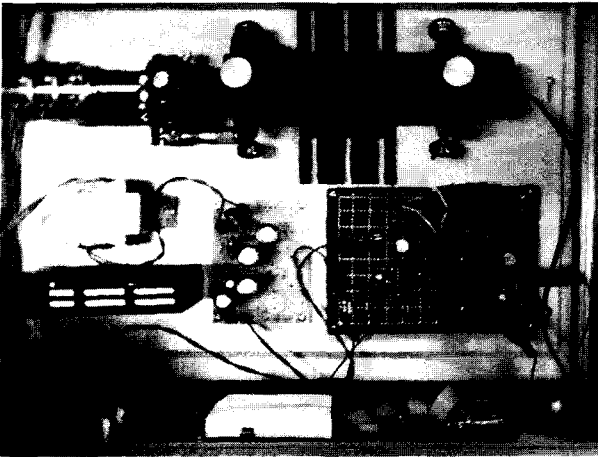


그림 20. 레이저 시스템
Fig. 20. Diode laser system

를 통해 광섬유에 모아져 조직으로 전달되게 된다. 중앙의 왼쪽에 시스템 전체 전원과 레이저 전원장치로 인가하기 위한 트랜스포머와 +12V, 5V의 전원이 있다. 중앙 우측이 레이저 전원 장치이다. 20-28Vac의 유동성 전원을 정류한 후 스위칭 방식의 제어를 통해 레이저 공진기에 정전류 형태의 전원을 공급하게 된다. 아랫부분이 제어단과 MPU, Key Input, Display부분이다.

결 론

본 연구에서는 암의 광역학적 치료를 위한 새로운 시스템으로서 다이오드 레이저 사용을 제시하고, 기존의 레이저 시스템이 갖는 단점을 보완하였다. 기존의 레이저에서 발생하는 온도의 상승 변화에 따른 파장대의 변화와 불안정한 전원공급장치에 의한 출력의 세기 변화를 회로적으로 보완하여 안정한 레이저 빔을 발생하게 하였다. 임상에서 다양한 암조직의 상태에 따라 치료할 수 있는 다양한 방사모드를 구현하였으며, 임상이가 편리하게 사용할 수 있도록 방사시간을 쉽게 설정하고 연속, 펄스, 버스트 펄스, 슈퍼 펄스를 방사할 수 있도록 고안하였다. 또한 설정된 출력별로 적절한 냉각제어를 통하여 $\pm 7\%$ 이내의 안정된 출력을 실현하였다.

기존의 광역학적 치료를 위한 레이저 시스템의 단점으로 지적되어온 큰 부피로 인한 이동의 어려움, 유지보수의 어려움 등을 보완·해결하였다. 본 연구결과는 최근 부상하고 있는 암의 조기 진단 장치인 PDD(Photodynamic diagnosis system)의 개발에 큰 도움을 줄 것으로 사료되며, 동물실험 및 임상실험에 적용하여 성능을 확인 할 예정이다.

참 고 문 헌

1. U.A. Ablitsov, M.I. Kuzin, L.E. Loginov and L.V. Uspensky, "Photodynamic therapy of lung cancer",

- SPIE, vol.2625, pp. 451-452, 1996
2. J.S.Jr. McCaughan, Photodynamic therapy of Malignancies, Ohio, CRC Press, pp. 1-51, 1992
3. J.S.Jr. McCaughan, Photodynamic therapy vs Nd-YAG laser treatment of endobronchial or esophageal malignancies in Photodynamic Therapy and Biomedical Lasers, New York, Elsevier Science Publishers, pp. 23-36, 1992
4. T.J. Dougherty, R.E. Thoma, D.G. Boyle and K.R. Weishaupt, Photoradiation therapy of malignant tumors; role of the laser, New York, Springer-Verlag, pp. 67-75, 1980
5. R.D. Barabash, J.S.Jr. McCaughan and A.S. Kolobanov, "Scanning laser system for combined fluorescent diagnosis and photodynamic therapy: structural design, preliminary trials, and potentials", IEEE J Quantum Electron vol. 26, pp. 2226-2231, 1990.
6. A.A. Strattonnikov, N.E. Edinak, D.V. Klimov, K.G. Linkov, V.B. Loschenov, E.A. Luckjanets, G.A. Meerovich and E.G. Vakulovskaya, "The Control of Photosensitizer in Tissue During Photodynamic Therapy by Means of Absorption Spectroscopy", SPIE, vol. 2923, p. 309, 1996
7. D.K. Harrison, S.D. Evans, N.C. Abbot, J. Swanson Beck and P.T. McCollum, "spectrophotometric measurements of haemoglobin saturation and concentration in skin during the tuberculin reaction in normal human subjects", Clin. Phys. Physiol. Meas., vol. 13, pp. 349-363, 1992
8. A.A. Strattonnikov, A.J. Douplik, D.V. Klimov, V.B. Loschenov, G.A. Meerovich, S.V. Mizin, G. Fomina, N.I. Kazachkina, R.I. Yakubovskaya and Y.V. Budenok, "The Absorption Spectroscopy as a Tool to Control Blood Oxygen Saturation during Photodynamic Therapy", SPIE, vol. 3191, pp. 58-66, 1997
9. H.J. Kim, C.S. Leu, R. Farrington, and F.C. Lee, "Clamp mode Zero-Voltage-Switched Multi-resonant converters", IEEE PESC'92, pp. 78-84, 1992.
10. 김웅기, 레이저 의학, 의학문화사, pp156-157, 2000
11. Colin Hopper, "Review Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer" THE LANCET Oncology Vol 1 December 2000, pp.212-219
12. Thomas J. Dougherty "An update on Photodynamic therapy Applications" Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery Volume 20, pp.3-7, 2002
13. James S. McCaughan, "A clinical Manual: Photodynamic Therapy of Malignancies" RG Landes Company Austin, pp.3-10, 1992